

MO/mc.PS19194-SD

2200

卷之三

COL 101 D K 1385302  
PATENTEE

P A T E N T E

D E

## INVENCIÓN

a favor de LABORATORIOS MIQUEL, S. A, entidad española, domiciliada en Barcelona, calle Viladomat, 71, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS TRISUBSTITUIDOS DE ETILENDIAMINA".

## MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados trisubstituidos de la etilendiamina con propiedades farmacológicas valiosas.

Algunos de estos compuestos actúan sobre el sistema nervioso central, seguramente a través de los llamados "receptores de triptamina", es decir, aquellos receptores sobre los que 5-HT actúa aumentando su actividad. En ciertos casos también se puede atribuir el mecanismo a una acción sobre los receptores alfa-adrenérgicos (Ann.

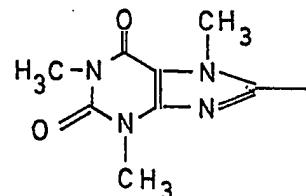
10. Rev. Pharmacol. 4 43).

385302

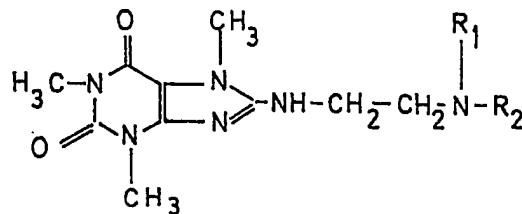


Los nuevos compuestos presentan, con respecto a sus receptores, las siguientes peculiaridades estructurales resumidas: 1º.- Un centro básico ionizable, formado por dos nitrógenos cuya distancia interatómica es de 5. aproximadamente 3,6 Å y el cual debe unirse con el polo aniónico del receptor, y 2º.- Dos estructuras de interacción con el receptor a través de fuerzas de Van der Waals y cuya misión es la de reforzar el enlace amiónico.

De acuerdo con la invención, el centro ionizable 10. es el radical etilendiamino, que ha sido sometido, en sus dos nitrógenos, a las sustituciones adecuadas para responder a la segunda de las condiciones mencionadas anteriormente. El substituyente de uno de los nitrógenos se ha mantenido fijo, constituido concretamente por el radical 1,3, 15. 7-trimetil-xantinilo de fórmula



En el otro nitrógeno se ha llevado a cabo una serie de sustituciones bivalentes, según se indica más adelante, de manera que se llega a los compuestos finales de la invención, que responden a la fórmula general:



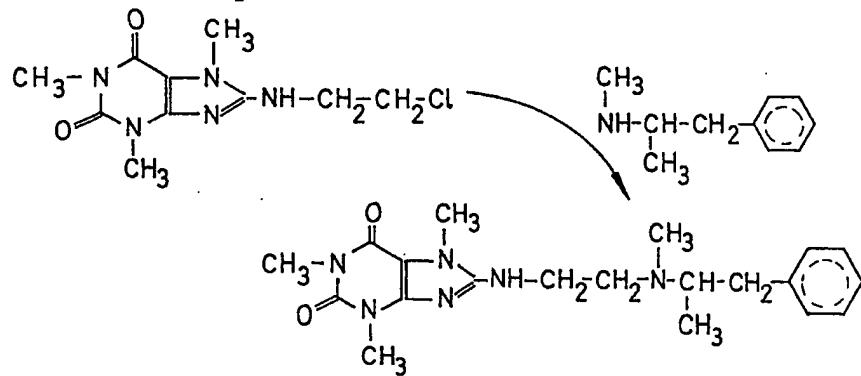
385302



en la cual R1 puede estar formado por un radical alquílico inferior, de 1 a 4 átomos de carbono, alilo o fenilo, y R2 puede significar un radical alicíclico de 1 a 4 átomos de carbono en su cadena recta, o fenilo, eventualmente substituidos.

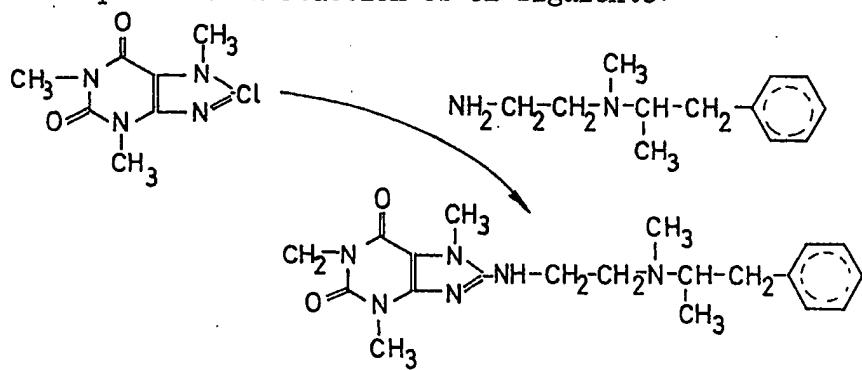
5. Se llega a los compuestos de la invención por el hecho de hacer reaccionar cantidades equimoléculares de 8-haloetil-aminocafeína con la amina secundaria adecuada para completar la fórmula estructural indicada, en presencia de un captador de haluro de hidrógeno. La reacción responde al esquema:

10. 15.



15. Un método equivalente al anterior consiste en hacer reaccionar 8-halocafeína con la etilendiamina N,N,N',-trisubstituida adecuada para completar la fórmula final, de manera que se obtiene el clorhidrato del producto final.

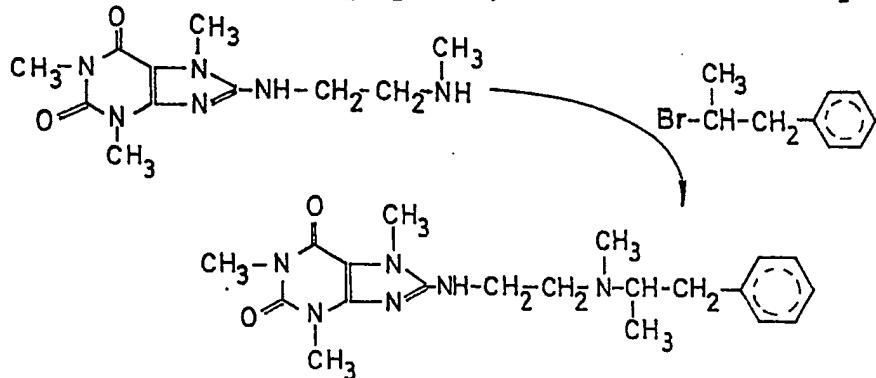
El esquema de la reacción es el siguiente:



385302



También se llega al mismo resultado haciendo reaccionar 8-(2-metil-aminoethylamino)-afeína con los haluros de alconilo apropiados, de acuerdo con el esquema:



5. En todos los casos la reacción puede ser llevada a cabo tanto en presencia de disolventes polares como no polares, o bien sin ellos, y los rendimientos obtenidos son generalmente satisfactorios.

10. Las substancias intermedias precisas para el desarrollo de las síntesis descritas pueden ser preparadas de acuerdo con los métodos generales que se encuentran descritas en la bibliografía química. En el caso de las aminas se ha utilizado los métodos usuales de Leuckart y de alquilación de bases de Schiff debido a las disponibilidades de materias primas.

15. La invención es detallada a continuación mediante los siguientes ejemplos, que son facilitados únicamente a título informativo y no limitativo del alcance de la misma, correspondientes a las reacciones principales del procedimiento.

385302



E J E M P L O 1.

d,l-N<sub>1</sub>-(8-cafeinil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(2-fenilisopropil)-etilen-  
diamina clorhidrato. (d,l-Fencamina clorhidrato).

- Se calienta lentamente 19,2 g de N<sub>1</sub>-metil-N<sub>1</sub>-  
5. -(2-fenilisopropil)-etilendiamina y 22,8 g de 8-clorocafeí-  
na hasta 160-170°C y se mantiene estos límites de tempera-  
tura durante veinte minutos. Se enfriá hasta 70°C y se  
añade 10 veces el peso del producto inicial, de alcohol  
10. absoluto. Se enfriá y filtra, obteniéndose una substancia  
cristalina de punto de fusión 270-280°C. Es de color blan-  
co y sabor amargo, bastante soluble en agua e insoluble  
en disolventes orgánicos.

E J E M P L O 2.

- d,l-N<sub>1</sub>-(8-cafeinil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(femilisopropil)-etilendia-  
15. mina. (d,l-Fencamina base).

- Se somete a reflujo, durante un periodo de siete  
horas, una solución de 48 g de N-metil-N-(2-fenilisopropil)-  
20. -amina en 440 ml de alcohol metílico y 21,8 g de carbonato  
potásico, con 88,5 g de 8-(2-cloroethylamino)-cafeína. Se  
filtra el cloruro potásico formado y se enfriá la solución.  
Los cristales formados son filtrados y se obtiene 95 g de  
un producto de punto de fusión 148-150°C. Se recristaliza  
de etanol de 96% y se obtiene una substancia de punto de  
fusión 150-152°C.

25. Se trata de un producto cristalino, blanco, in-  
soluble en agua y muy soluble en cloroformo, tetracloroetano,  
dicloroetano, y piridina, algo soluble en metanol,  
benceno, y etanol, insoluble en éter de petróleo, hexano



385302

220

y etiléter. Su pícrato tiene un punto de fusión de 227-228°C.

E J E M P L O 3.

5. d,l-N<sub>1</sub>-(8-cafeinil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-(2-fenilisopropil)-etilen-  
diamina. (d,l-Fencamina base).

Se refluye durante ocho horas 0,25 mol de N<sub>2</sub>-  
metil-N<sub>1</sub>-(8-cafeinil)-etilendiamina con 0,25 mol de bromuro  
de 2-fenilisopropilo en 700 ml de etanol, junto con 0,15  
mol de carbonato potásico anhidro. Se filtra en caliente  
10. el producto precipitado, y de los líquidos cristaliza, pre-  
via ligera concentración, el producto con un punto de fu-  
sión de 152-153°C.

Los ejemplos descritos son representativos de  
los tres métodos que forman el objeto de la invención. Su  
15. equivalencia viene demostrada por el hecho de que los puntos  
de fusión mixtos, obtenidos de muestras preparadas por  
los tres métodos, tanto de clorhidrato como de base, son  
idénticos a las muestras obtenidas en los mismos.

Variando las substancias de partida para la reac-  
ción que aportan a la composición final los radicales R<sub>1</sub>  
y R<sub>2</sub>, se puede obtener toda una serie de especies químicas  
similares, de acuerdo con la enumeración de la tabla I que  
se indica más adelante. Todos los compuestos indicados en  
esta tabla han sido obtenidos utilizando el método descri-  
20. to en primer lugar, a excepción del compuesto VIII que ha  
sido obtenido por los tres métodos. Los compuestos XXII,  
XXV y XXVI han sido preparados a fines comparativos, con  
el objeto de comprobar el efecto que la presencia de un

25.



385302

centro asimétrico existente en el compuesto VIII produce sobre las propiedades farmacodinámicas de los mismos, En dicha tabla 1 los compuestos finales obtenidos en cada caso y que responden a la fórmula general indicada en 5. la introducción, están identificados por sus fórmulas empíricas, en la columna siguiente a la que representa los substituyentes R2.

En la tabla 2 se indica a título de ejemplo la serie de aminas intermedias utilizadas como punto de partida para el procedimiento de la invención, con sus 10. constantes físicas y métodos de obtención.

En dichas tablas, las diferentes llamadas tienen los significados siguientes: b) Base; c) Clorhidrato; p) Picrato; +) Levoderivado. El análisis elemental se ha 15. efectuado con los productos en forma básica.

Los compuestos de la invención, y particularmente la especie VIII han mostrado, tanto en ensayos con animales como en clínica humana, un elevado coeficiente de actividad frente a determinados estados patológicos, según 20. se explica en la siguiente bibliografía: "Ensayo farmacológico con un Nuevo Derivado de Etilenodiamina", Laboratorios Miquel, S. A., Instituto Miquel de Investigaciones Terapéuticas, S. A. SASTRE LAFARGA: "Estudio Clínico de la Acción del Producto Denominado ST-374; Gaceta Médica Española, nº 510, pag 96, Marzo 1969. FREXES GORDILLO y M. PANYA NICOLAU: "Consideraciones Generales y Resumen de Varios Casos Clínicos Tratados con una Nueva Droga Psicotónica (Fencamina Clorhidrato)", Medicina Española, 61, Abril 1969.



"Drugs of Today", Vol V, nº 3, 1969, pag 88-95.

Los ensayos de espectrometría IR, RMN y UV demuestran asimismo que la especie química VIII, obtenida por los tres métodos es exactamente el mismo producto.

5. Por otra parte, la presencia de un centro asimétrico en este compuesto ha permitido la síntesis de los enantiomorfos correspondientes. El procedimiento de separación se ha llevado a cabo mediante síntesis asimétrica parcial, utilizando la amina de partida ópticamente activa y mediante el método descrito en primer lugar. Para el clorhidrato, 10. la rotación específica ha resultado ser  $[\alpha]_D^{20} = 28,4$  ( $c = 5$ ,  $H_2O$ ).

15. La separación cromatográfica en capa fina, utilizando una fase fija de Silicagel F254 con espesor de 0,25 mm, y una fase móvil formada por N-butanol - ácido acético - agua (4:5:1), da una longitud de recorrido de 4,51cm, tiempo de recorrido: 2 h 40 min. Revelador: Luz UV; sensibilidad: 10 microgramos; RF: 32,5. ----->
-

385302

- 9 -

Cl. 13.7

22

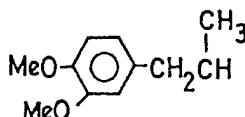
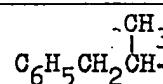
385302

Analisis elemental. Encuentro, %

Ref	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Form. emp.	T A B L A 1 Disolvente. Punto de recristal.	Rendto.	Analisis elemental. Encuentro, %
I	Me		C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	MeOH	213-5°C p	76% C 59,43 H 7,25 N 18,90 59,02 7,52 18,47
II	Et	"	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	125-9°C b	72% C 60,23 H 7,47 N 18,32 59,78 7,67 18,00
III	n-Pr	"	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	126-8°C b	80% C 60,99 H 7,67 N 17,78 60,37 7,56 17,00
IV	Iso-Pr	"	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	125-9°C b	82% C 60,99 H 7,67 N 17,78 60,22 7,90 17,14
V	n-Bu	"	C <sub>25</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	127-30°C b	78% C 61,70 H 7,87 N 17,27 61,20 8,00 16,98
VI	Iso-Bu	"	C <sub>25</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	136-9°C b	84% C 61,70 H 7,87 N 17,27 61,20 8,00 16,96
VII	Aliil	"	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	125-30°C b	40% C 61,25 H 7,28 N 17,86 59,88 7,56 17,12
VIII	Me		C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	150-2°C b	85% C 62,47 H 7,34 N 21,85 62,40 7,39 21,36
IX	Aliil	"	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	151-3°C b	82% C 64,36 H 7,81 N 20,37 63,70 7,95 19,78
X	Iso-Pr	"	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	178-80°C b	78% C 74,04 H 7,81 N 20,37 63,70 7,96 19,78

385302

T A B L A

Ref	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Form. emp.	Disolvente	Punto de recristal. & fusion
I	Me		C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	MeOH	213-
II	Et	"	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> N <sub>6</sub>	"	125-
III	n-Pr	"	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	126-
IV	Iso-Pr	"	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	125-
V	n-Bu	"	C <sub>25</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	127-
VI	Iso-Bu	"	C <sub>25</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	136-
VII	Alil	"	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	125-
VIII	Me		C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	150-
IX	Alil	"	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	151-
X	Iso-Pr	"	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	178-

T A B L A 1  
Disolvente Punto de  
re cristal. fusión

Rendto.

Análisis elemental, %  
Calculado Encontrado

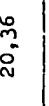
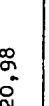
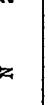
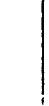
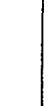
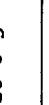
385302

MeOH	213-5°C p	76%	C H N	59,43 7,25 18,90	59,02 7,52 18,47
"	125-9°C b	72%	C H N	60,23 7,47 18,32	59,78 7,67 18,00
"	126-8°C b	80%	C H N	60,99 7,67 17,78	60,37 7,56 17,00
"	125-9°C b	82%	C H N	60,99 7,67 17,78	60,22 7,90 17,14
"	127-30°C b	78%	C H N	61,70 7,87 17,27	61,20 8,00 16,98
"	136-9°C b	84%	C H N	61,70 7,87 17,27	61,20 7,56 16,96
"	125-30°C b	40%	C H N	61,25 7,28 17,86	59,88 7,50 17,12
"	150-2°C b	85%	C H N	62,47 7,34 21,85	62,40 7,39 21,36
"	151-3°C b	82%	C H N	64,36 7,81 20,37	63,70 7,95 19,78
"	178-80°C b	78%	C H N	74,04 7,81 20,37	63,70 7,96 19,78

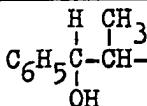
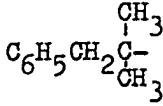
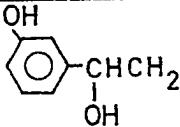
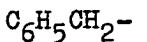
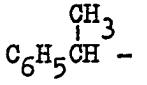
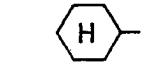
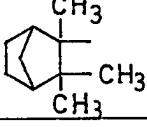
1970  
1970

385302

385302

Ref	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Form. emp.	Disolvente recristal.	Punto de fusión c	Rndto.	Ánálisis elemental % Calculado Encuentro %
XI	Me		C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	EtOH	227-9°C c	75%	C 59,97 H 7,04 N 20,98 59,52 6,58 20,36
XII	Me		C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	MeOH	161-5°C b	87%	C 63,29 H 7,58 N 21,09 63,00 7,43 19,72
XIII	Me		C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	EtOH	300°C b	62%	C 56,70 H 6,51 N 20,88 55,93 6,48 20,12
XIV	Me		C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	158-60°C b	75%	C 60,65 H 7,78 N 23,58 60,32 8,24 23,02
XV	Me		C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	MeOH	170-2°C b	75%	C 61,59 H 7,07 N 22,68 61,01 7,12 21,93
XVI			C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub> +Et.	243-5°C b	85%	C 65,33 H 5,98 N 20,78 64,78 6,13 20,01
XVII	Me		C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	Iso-ProH	230-3°C b	79%	C 62,65 H 8,51 N 20,87 62,31 8,74 20,12
XVIII	Et-	Et-	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	MeOH	275-6°C c	85%	C 54,52 H 7,84 N 27,25 54,01 7,94 27,00
XIX	n-Pr	n-Pr	C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	266-9°C b	74%	C 57,11 H 8,38 N 24,98 56,91 8,63 24,27
XX	n-Bu	n-Bu	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	EtOH	174-6°C b	81%	C 59,31 H 8,84 N 23,05 59,01 8,97 22,84

12302

Ref	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Form. emp.	Disolvente recristal.	Pun fus
XI	Me		C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	EtOH	227
XII	Me		C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	MeOH	161
XIII	Me		C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	EtOH	300
XIV	Me		C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	158
XV	Me		C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	MeOH	170
XVI			C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub> +P. et.	243
XVII	Me		C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	Iso-PrOH	230
XVIII	Et -	Et -	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	MeOH	275
XIX	N-Pr	n-Pr	C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	266
XX	n-Bu	n-Bu	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	EtOH	174

385302



Disolvente recristal.	Punto de fusion	Rndto.	Análisis elemental, %		
			Calculado	Encontrado	%
EtOH	227-9°C c	75%	C H N	59,97 7,04 20,98	59,52 6,58 20,36
MeOH	161-5°C b	87%	C H N	63,29 7,58 21,09	63,00 7,43 19,72
EtOH	300°C b	62%	C H N	56,70 6,51 20,88	55,93 6,48 20,12
"	158-60°C b	75%	C H N	60,65 7,78 23,58	60,32 8,24 23,02
MeOH	170-2°C b	75%	C H N	61,59 7,07 22,68	61,01 7,12 21,93
CHCl <sub>3</sub> +P.et.	243-5°C b	85%	C H N	65,33 5,98 20,78	64,78 6,13 20,01
Iso-PrOH	230-3°C b	79%	C H N	62,65 8,51 20,87	62,31 8,74 20,12
MeOH	275-6°C c	85%	C H N	54,52 7,84 27,25	54,01 7,94 27,00
"	266-9°C b	74%	C H N	57,11 8,38 24,98	56,91 8,63 24,27
EtOH	174-6°C b	81%	C H N	59,31 8,84 23,05	59,01 8,97 22,84

- / / -

- 11 -

385302

Ref. R<sub>1</sub>

R<sub>2</sub>

Form. emp. C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

Disolvente  
recristal

Punto de  
fusión

Rndto.

Analisis elemental, %

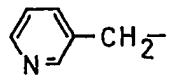
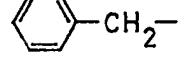
Calculado Encontrado

385302

XXI	Iso-Pr	Iso-Pr	Bz	185-7 °C b	74%	C 57,11 H 8,38 N 24,98	C 56,97 H 8,36 N 24,32	
XXII	CH <sub>2</sub> OH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> OH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> OH	EtoH	144-5 °C b	48%	C 49,39 H 7,10 N 24,69	C 48,93 H 7,18 N 24,12
XXIII	Me		C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	MeOH	210-2 °C b	73%	C 57,12 H 6,48 N 27,43	C 56,93 H 6,55 N 27,01
XXIV			C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	EtoH	198-205 °C b	78%	C 62,98 H 6,00 N 23,37	C 62,41 H 6,10 N 23,30
XXV	Morfolina	-----	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	"	181-3 °C b	75%	C 52,16 H 6,87 N 26,07	C 52,08 H 6,95 N 25,80
XXVI	Piperidino	-----	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	198-200 °C b	70%	C 56,23 H 7,55 N 26,13	C 56,12 H 7,68 N 26,12

385302

- // -

Ref	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Form. emp.	Disolvente recristal	Pun- fu:
XXI	Iso-Pr	Iso-Pr	C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	Bz	185
XXII	CH <sub>2</sub> OH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> OH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> OH	EtOH	144
XXIII	Me		C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	MeOH	210
XXIV			C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	EtOH	198
XXV	Morfolino	-----	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	"	181
XXVI	Piperidino	-----	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	198

22 Oct 1968  
22 Oct 1968

385302

Disolvente recristal	Punto de fusión	Rndto.	Análisis elemental, %		
			Calculado	Encontrado	
Bz	185-7 °C b	74%	C H N	57,11 8,38 24,98	56,97 8,36 24,32
EtOH	144-5 °C b	48%	C H N	49,39 7,10 24,69	48,93 7,18 24,12
MeOH	210-2 °C b	73%	C H N	57,12 6,48 27,43	56,93 6,55 27,01
EtOH	198-205 °C b	78%	C H N	62,98 6,00 23,37	62,41 6,10 23,30
"	181-3 °C b	75%	C H N	52,16 6,87 26,07	52,08 6,95 25,80
"	198-200 °C b	70%	C H N	56,23 7,55 26,13	56,12 7,68 26,12



## T A B L A 2

Ref	Método	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Rto.	Punto eb. bases	Punto fus. picrato
1	L	Me	MeO	MeO	41%	105/8/1mm	190-4°C
2	L	Et	MeO	MeO	32%	102-5/0,5mm	138-40°C
3	L	Pr	MeO	MeO	29%	113-5/0,7mm	130-3°C
4	L	Iso-Pr	MeO	MeO	38%	102-3/0,5mm	125-8°C
5	L	Bu	MeO	MeO	32%	110/0,5mm	138-9°C
6	L	Iso-BU	MeO	MeO	28%	105/7/0,5mm	129-31°C
7	S	Aliil	MeO	MeO	20%	105-8/0,4mm	119-21°C
8	L	$\begin{smallmatrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{smallmatrix} \text{N-CH}_2-\text{CH-}$	MeO	MeO	23%	125-30/0,3mm	182-5°C
9	S	Aliil	H	H	41%	92/10mm	----
10	L	Iso-Pr	H	H	38%	87-9/10mm	----

- - - - -

Serán independientes del alcance de la presente invención los detalles accesorios y demás características empleadas en la puesta en práctica de la misma y que no alteren su esencialidad, tales como los medios y aparatos utilizados para ello, por quedar todo comprendido en el espíritu de las siguientes reivindicaciones.

- - -

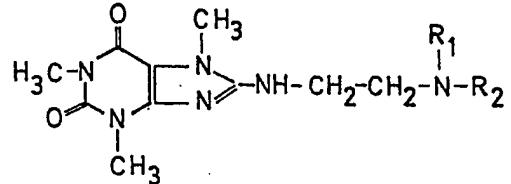
385302



N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

5. 1. Procedimiento para la obtención de derivados trisubstituidos de etilendiamina, que responden a la fórmula general:



10. en la cual R1 representa un radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, alilo o fenilo, y R2 un radical alicíclico de 1 a 4 átomos de carbono en su cadena recta, o fenilo, eventualmente substituidos, caracterizado esencialmente por el hecho de poner en reacción cantidades equimoleculares de 8-haloethyl-aminocafeína con la amina secundaria adecuada para completar la mencionada fórmula general, en presencia de un captador de haluro de hidrógeno.
15. 2. Procedimiento para la obtención de derivados trisubstituidos de etilendiamina, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de hacer reaccionar 8-halocafeína con la etilendiamina *N,N,N'*-trisubstituida correspondiente al complemento de la fórmula general anterior, de manera que el producto final es obtenido en su forma clorhidrato.

20. 25.

385302 ?? 0



3. Procedimiento para la obtención de derivados trisubstituídos de etilendiamina, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de hacer reaccionar 8-(2-metil-aminoetilamino)-cafeína con los haluros de alconilo apropiados al cumplimiento de la fórmula general.

5. 4. Procedimiento para la obtención de derivados trisubstituídos de etilendiamina.

La presente memoria descriptiva consta de catorce hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 22 de octubre de 1970

LABORATORIOS MIQUEL, S. A.

p.a.

/b/

**PROCESS FOR OBTAINING TRISUBSTITUTED ETHYLENEDIAMINE DERIVATIVES**

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE  
WASHINGTON, D.C. MARCH 2005  
TRANSLATED BY THE RALPH MCELROY TRANSLATION COMPANY

## PROCESS FOR OBTAINING TRISUBSTITUTED ETHYLENEDIAMINE DERIVATIVES

### Description

This invention refers to a process for obtaining trisubstituted ethylenediamine derivatives with useful pharmacological properties.

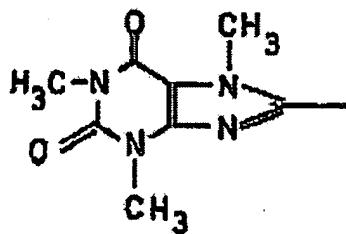
Some of these compounds act on the central nervous system, most likely by way of the so-called "tryptamine receptors," i.e., those receptors on which 5-HT acts by increasing their activity. In some cases, the mechanism may also be attributed to an action on alpha-adrenergic receptors (*Ann. Rev. Pharmacol.* 4: 43).

With respect to their receptors, the new compounds present the following structural characteristics, in summary:

1) an ionizable basic center made up of two nitrogens, whose interatomic distance is approximately 3.6 Å and which must bond with the anionic pole of the receptor, and

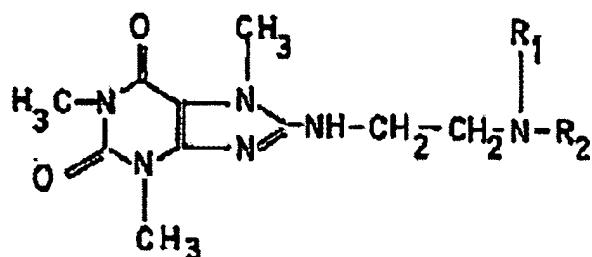
2) two structures of interaction with the receptor by means of Van der Waals forces, and whose purpose is to strengthen the anionic bond.

According to the invention, the ionizable center is the ethylenediamine radical, in which the two nitrogens have undergone the appropriate substitutions to meet the conditions mentioned above. The substituents of one of the nitrogens was fixed, and consists specifically of the radical 1,3,7-trimethyl-xanthinyl with the formula



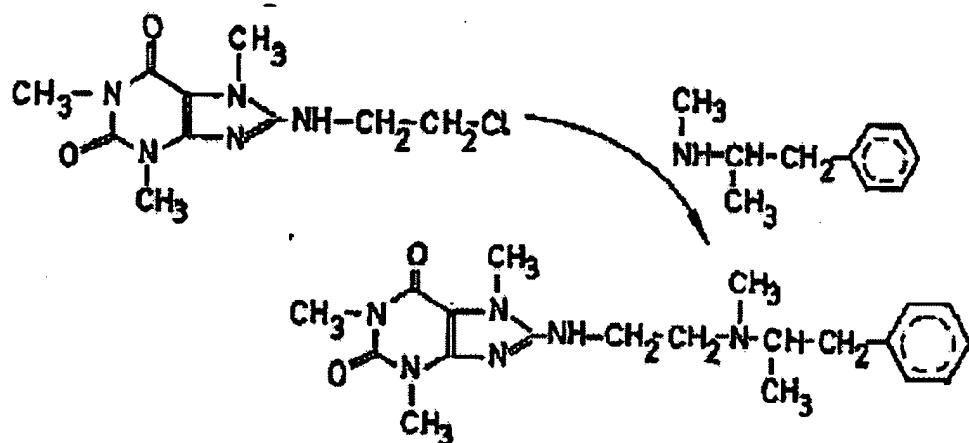
In the other nitrogen, a series of bivalent substitutions occurred, as indicated below, to arrive at the final compounds of the invention, which have the general formula:

\* [Numbers in the margin indicate pagination of the original foreign text.]

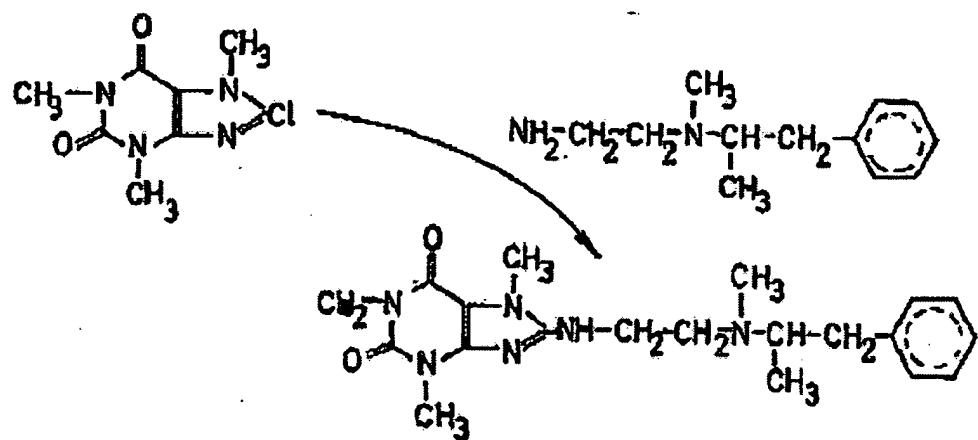


wherein R<sub>1</sub> may be formed by a lower alkyl radical with 1 to 4 carbon atoms, allyl or phenyl, and R<sub>2</sub> may indicate an alicyclic radical with 1 to 4 carbon atoms in its straight chain, or phenyl, optionally substituted.

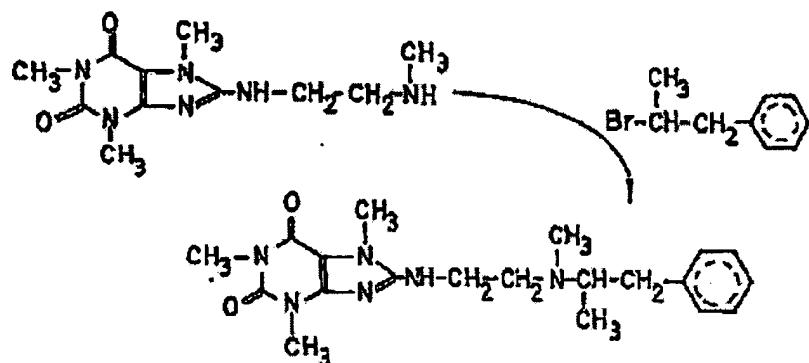
We arrive at the compounds of the invention by causing equimolecular quantities of 8-haloethyl-aminocaffeine to react with the appropriate secondary amine to complete the indicated structural formula in the presence of a hydrogen halide collector. The reaction corresponds to the following diagram:



A method equivalent to the previous one consists of causing 8-halocaffeine to react with the appropriate N,N,N'-trisubstituted ethylenediamine to complete the final formula, so that we obtain the hydrochlorate of the final product. The diagram of the reaction is as follows:



We also arrive at the same result by causing 8-(2-methyl-aminoethylamino)-caffeine to react with the appropriate alkenyl halide, according to the diagram:



In all cases, the reactions can be carried out with or without the presence of polar or nonpolar solvents, and the resulting yields are generally satisfactory.

The intermediate substances necessary for the development of the syntheses described can be prepared according to the general methods described in the chemical bibliography. In the case of the amines, we have used the standard methods of Leuckart and of Schiff base alkylation because of the availability of the raw materials.

The invention is detailed below by the following examples of the principal reactions of the procedure. These are provided only for information and do not limit the scope of the invention.

Example 1

d,1-N<sub>1</sub>-(8-caffeinyl)-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(2-phenylisopropyl)-ethylenediamine hydrochloride.  
(d,1-fencamine hydrochloride)

Quantities of 19.2 g of N<sub>1</sub>-methyl-N<sub>1</sub>-(2-phenylisopropyl)-ethylenediamine and 22.8 g of 8-chlorocaffeine are heated to 160-170°C, and this temperature range is maintained for 20 minutes. Then it is cooled to 70°C, and 10 times the weight of the initial product, absolute alcohol, is added. This is cooled and filtered, resulting in a crystalline substance with a melting point of 270-280°. It is white and has a bitter taste; it is relatively soluble in water and insoluble in organic solvents.

Example 2

d,1-N<sub>1</sub>-(8-caffeinyl)-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(phenylisopropyl)-ethylenediamine. (d,1-fencamine base)

A solution of 48 g of N-methyl-N-(2-phenylisopropyl)-amine in 440 mL of methyl alcohol and 21.8 g of potassium carbonate with 88.5 g of 8-(2-chloroethylamino)-caffeine is refluxed for a period of seven hours. The potassium chloride formed is filtered and the solution is cooled. The crystals formed are filtered and we obtain 95 g of a product with a melting point of 148-150°C. It is recrystallized with 96% ethanol, resulting in a substance with a melting point of 150-152°C.

This is a white crystalline product that is insoluble in water and highly soluble in chloroform, tetrachloroethane, dichloroethane, and pyridine, somewhat soluble in methanol, benzene, and ethanol, insoluble in petroleum ether, hexane, and ethyl ether. Its picrate has a melting point of 227-228°C.

/6

Example 3

d,1-N<sub>1</sub>-(8-caffeinyl)-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-(2-phenylisopropyl)-ethylenediamine. (d,1-fencamine base)

A quantity of 0.25 mol of N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>1</sub>-(8-caffeinyl)-ethylenediamine with 0.25 mol of 2-phenylisopropyl bromide in 700 mL ethanol is refluxed for 8 hours together with 0.15 mol of anhydrous potassium carbonate. The precipitated product is filtered with heat and, after slight concentration, the product is crystallized from the liquids; it has a melting point of 152-153°C.

The examples given are representative of the three methods that make up the object of the invention. Their equivalence is demonstrated by the fact that the mixed melting points obtained from samples prepared by all three methods, both hydrochloride and base, are identical to the samples obtained in these methods.

If we vary the reaction starting substances that bring the R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> radicals into the final composition, we can obtain a whole series of similar chemical species in accordance with the list in Table 1, below. All the compounds indicated in this table were obtained by using the method described first, with the exception of compound XIII, which was obtained by the three methods. The compounds XXII, XXV, and XXVI were prepared for comparison, in order to verify the effect of the presence of an asymmetrical center in compound VIII on their pharmacodynamic

/7

properties. In Table 1, the final compounds obtained in each case that correspond to the general formula indicated in the introduction are identified by their empirical formulas in the column after the one that shows the R<sub>2</sub> substituents.

Table 2 indicates, as an example, the series of intermediate amines used as a starting point for the procedure of the invention, with their physical constants and means for obtaining them.

In these tables, the references have the following significance: b) base; c) hydrochloride; p) picrate; +) levoderivatives. The elemental analysis was performed with both products in basic form.

The compounds of the invention, particularly species VIII, have shown a high coefficient of activity against certain pathological conditions in both animal studies and human clinical practice, as explained in the following bibliography: "Pharmacological testing with a new Ethylenediamine Derivative," Laboratorios Miquel, SA, Instituto Miquel de Investigaciones Terapéuticas, SA, Sastre Lafarga: "Clinical study of the action of the product called ST-374"; *Gaceta Médica Española* No. 510, page 96, March 1969. Frexes Gordillo and M. Paya Nicolau: "General Considerations and Summary of Various Clinical Cases Treated with a New Psychotonic Drug (Fencamine hydrochloride)," *Medicina Española* 61, April 1969. Drugs of Today, Vol. V, No. 3 1969, pages 88-95.

The tests of IR spectrometry, NMR, and UV also show that the chemical species VIII, obtained by the three methods, is exactly the same product. On the other hand, the presence of an asymmetrical center in this compound permitted the synthesis of the corresponding enantiomers. The separation process was carried out by partial asymmetric synthesis using the optically active starting amine and by the method described in the beginning. For the hydrochloride, the specific rotation turned out to be  $\alpha_D^{20} = 28.4$  (c = 5, H<sub>2</sub>O).

Separation by thin layer chromatography, using a fixed phase of Silicagel F254 with a thickness of 0.25 mm and a mobile phase formed by N-butanol – acetic acid – water (4:5:1) gives a course length of 4.51 cm, course time: 2 h 40 min. Developer: UV light; sensitivity: 10 micrograms; RF: 32.5.

Table 1\*

385302

Ref	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Form. esp.	1 Disolvente Recristal.	2 Punto de e fusión	3 Rendito.	4 -	5 Analisis elemental calculado	6 Analisis elemental encuentro	7 385302
I	Me		C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	MeOH	213-2°C b	76%	O H N	59,43 7,29 18,50	59,02 7,52 18,47	
II	Et	"	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	"	225-2°C b	73%	O H N	60,83 7,47 18,32	59,76 7,67 18,00	
III	n-Pr	"	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	128-6°C b	80%	O H N	59,99 7,57 17,73	59,37 7,55 17,00	
IV	Iso-Pr	"	C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	125-9°C b	82%	O H N	59,99 7,57 17,76	60,22 7,50 17,14	
V	n-Bu	"	C <sub>25</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	127-10°C b	78%	O H N	61,70 7,97 17,27	61,29 7,98 18,98	
VI	Iso-Bu	"	C <sub>25</sub> H <sub>39</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	136-9°C b	84%	O H N	61,70 7,97 17,27	61,80 7,95 18,98	
VII	Ali. 8	"	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	"	125-30°C b	40%	O H N	61,25 7,55 17,86	59,88 7,75 17,12	
VIII	Me		C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	150-2°C b	45%	O H N	62,47 7,34 21,83	62,40 7,39 21,36	
IX	Ali. 8	"	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	151-3°C b	82%	O H N	64,36 7,81 20,37	63,70 7,85 20,78	
X	Iso-Pr	"	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	173-80°C b	78%	O H N	74,04 7,81 20,37	63,70 7,85 20,78	

385302

Ref	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Form. esp.	1 Disolvente Recristal.	2 Punto de e fusión	3 Rendito.	4 -	5 Analisis elemental calculado	6 Analisis elemental encuentro	7 385302
XI	Me		C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	EtOH	227-9°C c	75%	O H N	59,97 7,04 20,98	59,52 7,08 20,36	
XII	Me		C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	MeOH	162-5°C b	87%	O H N	61,98 7,58 21,09	61,90 7,53 19,72	
XIII	Me		C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	EtOH	300°C b	62%	O H N	54,70 7,21 20,08	53,33 6,48 20,12	
XIV	Me		C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	158-60°C b	75%	O H N	60,69 7,78 23,58	60,12 8,24 23,02	
XV	Me		C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	MeOH	170-2°C b	75%	O H N	51,59 7,07 22,60	51,01 7,12 21,93	
XVI			C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O	243-5°C b	85%	O H N	52,93 7,98 20,78	51,78 7,13 20,01	
XVII	Me		C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	Iso-PrOH	230-3°C b	79%	O H N	62,65 8,51 10,67	62,31 8,74 20,18	
XVIII	Bt	Et	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	MeOH	275-6°C c	05%	O H N	54,92 7,94 27,93	54,01 7,93 27,00	
XIX	n-Pr	n-Pr	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	"	266-9°C b	74%	O H N	57,11 6,38 24,98	56,91 6,63 24,27	
XX	n-Bu	n-Bu	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	EtOH	174-6°C b	81%	O H N	59,31 8,03 23,05	59,01 8,07 23,84	

\* [Commas in numbers represent decimal points.]

385302

-11-

- 11 - 134

Ref	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Form. esp.	1 Disolvente recristal	2 Punto de fusión	3 Rudto.	4	5 Análisis elemental, %	6 Calculado Encontrado	7 385302
XXI	Iso-Pr	Iso-Pr	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	Br	285-4° a b	74,5	C H N	57,11 8,35 24,93	56,97 8,35 24,32	
XXII	CH <sub>2</sub> OH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> OH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	EtOH	244-5° a b	48,5	C H N	49,39 7,10 24,69	48,93 7,18 24,12	
XXIII	Br		C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	MeOH	210-4° a b	73,5	C H N	57,12 6,43 27,43	56,93 6,35 27,01	
XXIV			C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	EtOH	198-205° a b	78%	C H N	62,98 5,05 23,37	62,41 5,15 23,30	
XXV	Morpholine 9	—	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	—	181-3° a b	72%	C H N	52,16 5,07 26,07	52,08 5,05 25,80	
XXVI	Piperidino 10	—	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	—	188-200° a b	70%	C H N	56,21 7,55 26,13	56,12 7,68 26,18	

- Key:
- 1 Empirical Formula
  - 2 Recrystallization solvent
  - 3 Melting point
  - 4 Yield
  - 5 Elemental analysis, %
  - 6 Calculated
  - 7 Found
  - 8 Allyl
  - 9 Morpholine
  - 10 Piperidino

Table 2

Ref	Método	(1) R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Rto.	(2) Punto eb. bases	(3) Punto eb. bases	(4) Punto fus. picrato
1	L	Me	MeO	MeO	41%	105/8/1mm	190-4°C	
2	L	Et	MeO	MeO	32%	102-5/0,5mm	138-40°C	
3	L	Pr	MeO	MeO	29%	113-5/0,7mm	130-3°C	
4	L	Iso-Pr	MeO	MeO	38%	102-3/0,5mm	125-8°C	
5	L	Bu	MeO	MeO	32%	110/0,5mm	138-9°C	
6	L	Iso-HU	MeO	MeO	28%	105/7/0,5mm	129-31°C	
7	S	(5) Alil	MeO	MeO	20%	105-8/0,4mm	119-21°C	
8	L	$\text{Et}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{MeO}$	MeO	MeO	23%	125-30/0,3mm	182-5°C	
9	S	(5) Alil	H	H	41%	92/10mm	—	
10	L	Iso-Pr	H	H	38%	87-9/10mm	—	

Key: 1 Method

2 Yield

3 Boiling point, bases

4 Melting point, picrate

5 Allyl

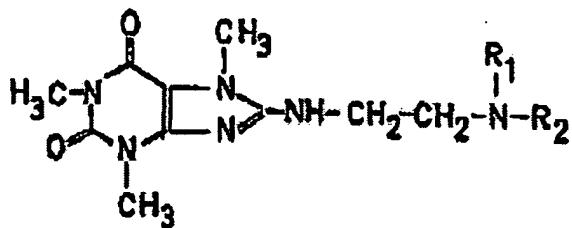
Additional details and other characteristics used in the implementation of this invention are outside of the scope, and they do not alter its essential nature. This includes the means and equipment used for this purpose, as the whole is included in the spirit of the following claims.

Note

/13

We claim as the object of this patent of invention:

1. Procedure for obtaining trisubstituted ethylenediamine derivatives that correspond to the general formula:



wherein  $R_1$  represents a lower alkyl radical with 1 to 4 carbon atoms, alkyl or phenyl, and  $R_2$  is an alicyclic radical with 1 to 4 carbon atoms in its straight chain, or phenyl, optionally substituted, characterized essentially in that equimolecular quantities of 8-haloethyl-aminocaffeine are made to react with the appropriate secondary amine to complete said general formula, in the presence of a hydrogen halide collector.

2. Procedure for obtaining trisubstituted ethylenediamine derivatives according to Claim 1, characterized essentially in that 8-halocaffeine is made to react with  $N,N,N'$ -trisubstituted ethylenediamine corresponding to the complement of the previous general formula, so that the final produced is obtained in the form of hydrochloride.

3. Procedure for obtaining trisubstituted ethylenediamine derivatives according to Claim 1, characterized essentially in that 8-(2-methyl-aminoethylamino)-caffeine is made to react with the appropriate alkenyl halides as a complement to the general formula.

4. Procedure for obtaining trisubstituted ethylenediamine derivatives.

L23 ANSWER 34 OF 36 HCAPLUS COPYRIGHT 2002 ACS

1963:409047 Document No. 59:9047 Original Reference No. 59:1658f-g

7,8-Substituted theophyllines. Nakanishi, Michio (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.). JP 37004895 19620616 Showa, 2 pp. (Unavailable). APPLICATION: JP 19590818.

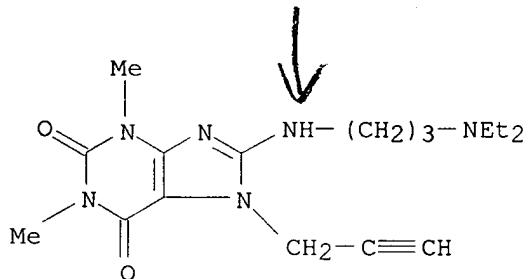
AB A mixt. of 4.5 g. morpholine, 17 g. 8-bromo-7-propyn-2-yltheophylline, 4.5 g. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, and 150 cc. EtOH is refluxed for 7 hrs. to give 8-morpholino-7-propyn-2-yltheophylline, m. 174.degree. (EtOH). Similarly prep'd. are the following 7-propyro-2-yl-7-(R-substituted) theophyllines. (R and m.p. given): piperidino, 183.degree.; Et<sub>2</sub>N, 92.degree.; N-methyl-N'-piperazino, 146.degree.; 2-phenylisopropylamino, 234-5.degree.; 3-(2-ethylhexyloxy)propylamino, 136-7.degree.; 3-diethylaminopropylamino, 184-5.degree.; .gamma.-[.beta.-(.beta.-hydroxyethoxy)ethoxy]propylamino, 151.degree.; .gamma.-morpholinopropylamino, 156.degree.. The compds. are useful as diuretics and cardiotonics.

IT 98147-52-5, Theophylline, 8-[(3-(diethylamino)propyl]amino]-7-(2-propynyl)-

(prepn. of)

RN 98147-52-5 HCAPLUS

CN Theophylline, 8-[(3-(diethylamino)propyl]amino]-7-(2-propynyl)- (7CI) (CA INDEX NAME)



L23 ANSWER 35 OF 36 HCAPLUS COPYRIGHT 2002 ACS

1963:33375 Document No. 58:33375 Original Reference No. 58:5670g-h,5671a-e Caffeine-8-alkylene diamines. Klosa, Josef (Privat-Lab., Berlin Zehlendorf, Germany). J. Prakt. Chem., 18, 97-106 (Unavailable) 1962.

AB The title compds. were prep'd. by reaction of 8-chloro- or 8-bromocaffeine (I or II) and alkylendiamines or by treatment of 8-(.beta.-chloroalkyl)alkylamino- or aminocaffeine with primary or secondary bases. 8-(.beta.-Hydroxyethyl)aminocaffeine (10 g.) was added in portions to 10 ml. SOCl<sub>2</sub>, the mixt. heated 20-30 min. on a steam bath, and washed many times with refluxing C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> to give 11 g. 8-(.beta.-chloroethyl)aminocaffeine (III), m. 225-7.degree. (MeOH). Similarly, 50 g. 8-(.gamma.-hydroxypropyl)amino-caffeine and 100 ml. SOCl<sub>2</sub> gave 55 g. 8-(.beta.-chloropropyl)aminocaffeine (IV), m. 210-12.degree. (EtOH), and 40 g. 8-(.beta.-hydroxyethyl)-methylaminocaffeine and 40 ml. SOCl<sub>2</sub> refluxed 2 hrs. and then n2poured onto ice and neutralized with dil. NH<sub>3</sub> gave 8-(.beta.-chloroethyl)methylaminocaffeine (V). I (22 g.) and 23 g. Et<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> were rubbed together, heated to 140.degree. to effect soln., and then refluxed 20 min. at 150-70.degree.. The mixt. was cooled, dissolved in hot EtOH, cooled, and filtered and the crystals dissolved in EtOH, treated with HCl-EtOH, and then with double the vol. of Et<sub>2</sub>O to give 80% N,N-diethyl-N'-(caffein-8-yl)ethylenediamine hydrochloride, m. 288-90.degree.; free base m. 186-8.degree. (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-petr. ether); methobromide m. 230.degree.. I (44 g.) and 42 ml. Et<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> heated a few min. at 160-70.degree. gave a mixt. which soon solidified and was